Über physiologische Pigmentablagerung in den Kapillarendothelien des Knochenmarks

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Strassburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Brass
aus Berlin

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Sonder-Abdruck
aus dem
Archiv für mikroskopische Anatomie
Bd. 82, Abt. I (für vergleichende und experimentelle Histologie und Entwicklungsgeschichte)
Verlag von Friedrich Cohen in Bonn
1913

Über physiologische Pigmentablagerung in den Kapillarendothelien des Knochenmarks

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Strassburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Brass

aus Berlin

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Sonder-Abdruck

aus dem

Archiv für mikroskopische Anatomie

Bd. 82, Abt. I (für vergleichende und experimentelle Histologie und Entwicklungsgeschichte)

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn

1913

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schwalbe.**

Die Frage nach dem Bau der Blutkapillaren ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch nicht in allen Einzelheiten gelöst, noch weniger aber besteht eine klare und einheitliche Auffassung von der Funktion der Kapillarendothelzellen. Vielleicht ist es auch nicht möglich, eine Erklärung der Endothelfunktion in eine allgemein gültige Formel zu fassen. Da nämlich die verschiedenen Kapillarbezirke Abweichungen in ihrem Bau aufweisen, so scheint der Gedanke berechtigt, dass diesen histologischen Differenzen auch funktionelle Eigentümlichkeiten der Endothelzellen entsprechen könnten. Worin dieselben bestehen, entzieht sich aber in der allergrössten Mehrheit der Fälle unserer Kenntnis. Man weiss ganz allgemeinhin — um nur einige Beispiele zu geben, — dass kleine Partikelchen, die durch die Kapillarwand hindurchgelangen, nicht durch vorgebildete Stomata, sondern durch Lücken, die jedesmal durch Auseinanderweichen der Endothelzellen entstehen, durchtreten, ja es lässt sich auch eine aktive Beteiligung der Endothelien dabei denken, aber gerade diese entbehrt eines allgemein anerkannten histologischen Nachweises. Man hat ferner nach den Untersuchungen von R. Heidenhain über Lymphbildung annehmen wollen, dass die Kapillarendothelien sekretorisch, also nach Art von Drüsenzellen, tätig sein könnten; der histologische Beweis steht aber aus. Anhäufungen von Pigment in Endothelien verschiedener Organe sind bei pathologischen Zuständen häufig genug beobachtet worden; sie erlauben jedoch nur Schlüsse auf krankhafte Verhältnisse, und es wäre daher von Wichtigkeit,

wenn sich auch die physiologische Tätigkeit von Kapillarendothelien mikroskopisch nachweisen liesse. Die Möglichkeit hierzu gewährt die Untersuchung der Knochenmarkskapillaren von Säugern, deren auch in normalem Zustand vorhandener Pigmentgehalt einiges Licht auf die Endothelfunktion zu werfen vermag.

Literatur.

Bei der Beurteilung der in der Literatur immerhin nicht selten erwähnten Pigmentbefunde im Knochenmark ist zu unterscheiden zwischen experimentell hervorgerufenen, in pathologischen Fällen beobachteten und als physiologisch erkannten Pigmentationen. Bei den ersteren handelt es sich grösstenteils um Ablagerungen von Farbstoffen oder Metallsalzen, sodann aber auch um Anhäufung von Blutpigment bei experimentell erzeugter Hämatolyse oder Plethora. Ponfick und Hoffmann u. Langerhans waren die ersten, die sich mit der Frage nach dem Verbleib von injizierten Farbstoffen im Organismus ausführlicher beschäftigten, nachdem zuvor schon Hoyer und v. Recklinghausen das Vorkommen von Zinnober im Knochenmark nach Injektionen beschrieben hatten. Sowohl Ponfick als auch Hoffmann und Langerhans fanden die Zinnoberkörnchen unter anderm im Knochenmark in Zellen abgelagert, die Ponfick als Markzellen des lymphoiden Gewebes bezeichnet, während die beiden anderen Autoren drei Zellarten, nämlich eine intravasculär und zwei extravasculär gelegene, unterscheiden. Freie Zinnoberkörnchen wurden nicht gefunden. Ähnliche Resultate erhielt Siebel nach Indigoeinspritzungen. Die Körnchen waren stets an Zellen gebunden, die, ursprünglich dem Blute angehörig, schon nach zwei Stunden extravasculär lagen und nur als Pulpazellen imponierten; zum grossen Teil wurde der Farbstoff aber auch in grossen, zwischen den weiten Venen liegenden Rundzellen abgelagert, die nebenbei noch anderes Pigment oder rote Blutkörperchen enthalten konnten. Welcher Art dieses andere Pigment ist, setzt Siebel nicht auseinander. Glaevecke spritzte Kaninchen Eisensalze ein und fand zwar im Knochenmark Eisenpigment innerhalb von Zellen, die er nicht näher beschreibt; aber er betont gleichzeitig, dass er dasselbe Bild bei einem normalen Kaninchen gefunden habe, so dass die Injektion von Eisensalzen auf den normalen Eisengehalt des Knochenmarks ohne Einfluss sei. Mit dem Nachweis

von eisenhaltigem Pigment beschäftigte sich vor allem Quincke (80), welcher nach Bluttransfusion bei Hunden in den Markzellen des Knochenmarks und in geringerer Menge auch innerhalb der blutführenden Räume dieses Organs eisenhaltige Körner fand, die „sowohl durch diese Reaktion als auch oft durch Form und Grösse ihre Abstammung von roten Blutkörpern dokumentieren". Die Markzellen, soweit sie Pigment führen, hält der Autor übrigens für vielleicht identisch mit weissen Blutkörperchen. Im Gegensatz zu dem Ergebnis der Transfusion verschwanden die Pigmentkörner nach Entziehung grösserer Blutmengen (83). Nach direkter Injektion von Eisensalzen fand Lipski, ähnlich wie Glaevecke, ein Pigment, das die Eisenreaktion gab und einerseits in den Markzellen des Knochenmarks, andererseits ausserhalb derselben in der Umgebung von Riesenzellen und Gefässen abgelagert war. Da er den Knochenmarkskapillaren eigne Wandungen abspricht, vermutet er, dass das Eisen zum Teil in den Markzellen, zum Teil zwischen denselben stecken bleibt. Unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt sind die Arbeiten von Minkowski und Naunyn, Löwit, Biondi und Heinz zu betrachten, wenn auch die Versuche an ganz verschiedenartigen Tieren und in verschiedener Absicht ausgeführt wurden. Sie alle aber führten durch Blutgifte eine Hämatolyse herbei und erhoben ziemlich übereinstimmende Befunde. Auf die Resultate dieser Arbeiten werde ich zum Teil noch im geeigneten Zusammenhange zurückzukommen haben; hier sei nur erwähnt, dass die Autoren durchweg nach Vergiftung ihrer Versuchstiere (Frösche, Vögel, Hunde, Katzen, Kaninchen) mit Phenylhydrazin, Toluylendiamin, Arsenwasserstoff und ähnlichen blutzerstörenden Giften im Knochenmark hämosiderinhaltige Zellen fanden, über deren morphologischen Charakter sie sich nur kurz äussern. Während Minkowski und Naunyn in ihnen farblose Blutkörperchen sehen, beschreibt sie Biondi als „siderofere Zellen gleich denen der Lymphdrüsen, der Milz und der Leber und denen, die bisweilen in den Kapillaren und den Lymphscheiden der Gefässe vorkommen". Wichtiger ist der kurze Bericht von Cousin, weil er sich direkt und ausschliesslich mit der Untersuchung über die Ablagerung injizierter Stoffe im Knochenmark befasst. Seine Versuchstiere waren Reptilien, Vögel, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde, und zu seinen Injektionen benutzte er u. a. ammoniakalisches Karmin, eine Mischung

von Karminpulver und Bacillus subtilis-Bouillion und Lackmusblau („tournesolbleu"). Wesentlich ist, dass Cousin ausdrücklich die Kapillarendothelien des Knochenmarks als diejenigen Zellen bezeichnet, in denen er bei den nach kurzer Zeit oder einigen Tagen getöteten Tieren seine injizierten Stoffe wieder nachweisen konnte, während all die früher genannten Autoren — nur Biondi spricht einmal kurz von einer diffusen Färbung um die Kapillaren herum — Markzellen als den Sitz des Pigments erwähnen, wenn sie überhaupt nähere Angaben machen. Bei Cousins Experimenten also fanden sich entlang den Kapillaren kleine Züge, deren Färbung jedesmal den eingespritzten Substanzen entsprach; das Endothel wies Zellen mit schwarzen oder blauen Granulationen auf. Nach tiefen Injektionen von Lackmusblau fanden sich bei verschiedenen Tieren rötliche Züge entlang den Kapillaren und rötliche Granulationen in den Endothelzellen, die sich bei Einwirkung von Ammoniakdämpfen blau färbten. Auf die Schlüsse, die der Autor daraus zieht, einzugehen, ist noch später Gelegenheit. In bezug auf seine Injektionen von Bakterien erklärt er, dass sich diese in den Endothelzellen nie hätten nachweisen lassen. Ribbert widmet dem Knochenmarksbefund nach Injektionen von Lithionkarmin einige beachtenswerte Bemerkungen und instruktive Zeichnungen, aus denen eine genaue Übereinstimmung mit Cousins Befunden hervorgeht. Er fand im Knochenmark, und zwar in den Kapillarendothelien, ausgedehnte Karminabscheidung in Gestalt von intensiv roten Körnern, die die quergetroffenen Lumina ringsum und die längsgetroffenen auf beiden Seiten umgaben, vor allem um den Kern der Endothelzellen gelegen waren und nach deren Ausläufern zu abnahmen. Goldmann, der mit Trypanblau, Pyrrholblau und Isanaminblau bei Ratten und Mäusen vitale Färbung erzielte, berichtet, dass er im Knochenmark nur bei den Endothelzellen Erfolg sah, und betont ebenso wie Ribbert, dass die Endothelien anderer Gefässe mit gewissen geringen Ausnahmen sich völlig ablehnend gegen vitale Färbung verhielten.

Dass sich bei einer Anzahl von Krankheiten, wie z. B. der perniziösen Anämie, allenthalben im Körper, also auch im Knochenmark, Ablagerung von exogenem oder endogenem Pigment findet, ist bekannt; ich beschränke mich daher darauf, kurz einiger Arbeiten zu gedenken, die speziell auf das Knochenmark als Ablagerungsstätte solcher Pigmente hinweisen. Da ist hauptsächlich

Peters zu nennen, der nachwies, dass bei marastischen Individuen, bei Granularatrophie der Nieren und bei Kindern mit Darmkatarrh Pigmentkörnchen im Knochenmark auftreten. Quincke (80) fügt noch einen Fall von Diabetes mellitus mit Siderosis hinzu, und Lipski erwähnt die Resultate von Peters, ohne eigne Beobachtungen hinzuzufügen.

In einem anderen Lichte erscheinen diese Untersuchungen durch die Tatsache, dass auch schon bei ganz normalen Tieren und Menschen das Vorkommen von Pigment im Knochenmark bewiesen ist. Der erste, der darauf aufmerksam machte, war wohl Nasse, der bei alten Menschen, alten Pferden und Hunden eisenhaltiges Pigment nachwies und auch Ochsen, Schweine, Mäuse, Kaninchen und Hühner, freilich erfolglos, daraufhin untersuchte. Schon vorher hatte übrigens Bizzozero eine kurze Andeutung über das Vorkommen von Pigmentkörnern in „lymphoiden Zellen" gemacht, das er auf den Zerfall roter Blutkörperchen zurückführte. Sodann finden sich aber auch bei experimentell arbeitenden Autoren, wie ich sie oben anführte, genug Stellen, aus denen hervorgeht, dass sie die Folgerungen aus den Ergebnissen ihrer Experimente einschränken mussten, weil sie schon normalerweise vorkommendes Pigment konstatieren konnten. Glaeveckes Befund erwähnte ich schon vorhin; Quincke (80) sah im Knochenmark normaler Hunde Pigment- resp. eisenhaltige Körner, so dass die Transfusion von Blut nur zu einer quantitativen Steigerung der Pigmentierung führte. Die Mengen dieser Körner bei den gesunden Tieren waren dabei im roten Mark grösser als im gelben, im Sternum reichlicher als im Femur und in diesem wieder grösser an der Peripherie als im Zentrum. Grosse Körner überwogen die feineren. Ausserordentlich wechselnd ist seiner Behauptung nach die physiologische Siderosis im menschlichen Mark. Was die Lage des Pigments anbetrifft, so ist sie dieselbe wie die des experimentell erzeugten: Parenchymzellen und blutführende Räume des Marks halten die Körner umschlossen; frei dagegen, wie Nasse behauptet, liegen sie nicht. Auch Biondi macht mehrfach die Angabe, dass die von ihm erzeugte Hämatolyse, besonders wenn die Tiere schnell starben, den normalen Pigmentbefund wenig veränderte. Seine Bemerkungen beziehen sich übrigens nur auf Hämosiderin, das er beim Kaninchen spärlich in sideroferen Zellen in derselben Anordnung wie beim Hund sah. Demnach

befand es sich vorzugsweise in der Nähe von Kapillaren, hier und da eine „leichte diffuse Färbung der Gefässwände“ hervorrufend. Leider ist die Beschreibung zu ungenau, um präzise Schlüsse auf die Lokalisation des Pigments zu erlauben.

Untersuchungsergebnisse.

Das Material, dessen ich mich bei meinen mikroskopischen Untersuchungen bediente, stammte von normalen, schnell getöteten Kaninchen, Hunden, Ratten und einer Katze, war in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert und wurde mir von Herrn Professor Weidenreich freundlichst zur Verfügung gestellt. Die 3, 5 oder 10 μ dicken Paraffinschnitte wurden entweder mit Hämalaun-Eosin oder mit Malloryschem Hämatoxylin gefärbt. Ausserdem aber stellte ich an ungefärbten Schnitten die Eisenreaktion an, und zwar einerseits nach der Quinckeschen Methode mit Schwefelammonium und destilliertem Wasser (1:1), worauf das Präparat in Glycerin mit Schwefelammoniumzusatz untersucht wurde, andererseits mit Salzsäure und Ferrocyankalium nach einer Methode, die Glaevecke angibt. Der Schnitt bleibt hierbei 3—5 Minuten in einer $^1/_2$proz. Ferrocyankaliumlösung, der einige Tropfen verdünnter Salzsäure zugesetzt sind. Ich versuchte auch Biondis Methode, der den Schnitt 6 Stunden in 1 proz. Ferrocyankaliumlösung lässt und ihn dann 6—12 Stunden mit einer Mischung von 1 gr Salzsäure und 100 gr 70proz. Alkohols weiterbehandelt.

Der Befund war bei den vier genannten Tieren durchaus kein gleichartiger. Während bei der Katze das Suchen nach Pigment ganz erfolglos war, wies das Rattenmark hie und da Zellen auf, die sehr spärlich gelbe Körnchen enthielten und sich in der Nähe der Gefässlumina befanden, ohne dass sich eine einheitliche Lokalisation feststellen liess; in einem Mallory-Präparat fiel auf, dass das Pigment in Form ziemlich breiter, ungleich grosser Schollen auftrat.

Im Gegensatz dazu erwies sich das Knochenmark des Hundes als sehr reich an gelbbraunen, verschieden geformten Pigmentkörnchen, die massenhaft in ziemlich grossen Zellen des Marks, aber nicht in der Wand von Kapillaren oder in auffallender Häufung in deren Nähe gelegen waren. Fig. 1 zeigt eine derartige Retikulumzelle — nur solche kommen hier in Betracht, — die ausser dem Pigment noch den Rest eines roten

Blutkörperchens und in einer Vakuole den zerfallenden Kern eines Leukocyten enthält.

Eine besonders charakteristische und in allen Präparaten in der gleichen Weise wiederkehrende Pigmentierung zeigt das Kaninchenmark (Fig. 2, 3, 4). Es handelt sich hier um braune, braungelbliche oder gelbe Körnchen, die, rundlich oder unregelmässig gestaltet, einander an Grösse ungefähr gleichen, während sie den durchschnittlichen Umfang von Leukocytengranula, wenn man von diesen etwa die pseudoeosinophilen des Kaninchens zum Vergleich heranziehen will, übertreffen. Niemals tritt hier das Pigment, wie z. B. bei der Ratte, in Form grösserer Schollen auf, und ebensowenig habe ich beobachtet, dass rote Blutkörperchen ähnlich dem beim Hunde (Fig. 1) beschriebenen Befund, phagocytär aufgenommen worden wären oder sich in Resten vorgefunden hätten. Die Körnchen liegen also stets in Zellen, deren Leib sie unter Freilassung des Kerns fast vollständig ausfüllen und die ihrerseits manchmal zwar in Lage und Form denen des Hundemarks entsprechen, hauptsächlich aber dem Laufe der Kapillaren folgen. Diese Zellen, ausgezeichnet durch einen mässig grossen Kern und einen langgestreckten, schmalen, an der Stelle des Kerns etwas ausgebuchteten Protoplasmaleib, bilden die Wand der Kapillaren und markieren vielfach deren Verlauf infolge ihrer Füllung mit Pigment aufs deutlichste. Ich verweise auf die Figuren 2, 3 und 4, welche das Gesagte gut veranschaulichen. Das Kapillarlumen in Fig. 2 ist umsäumt von feinen, ziemlich gleich grossen, gelbbraunen Körnchen, die, wie auch Fig. 3 deutlich erkennen lässt, innerhalb der oben beschriebenen Zellen liegen. Manchmal erstrecken sich besonders grosse und schmale Zellen weithin der Kapillarwand entlang; ist die Kapillare quer geschnitten wie auf Fig. 4, so erscheint ihre Wand als dicht pigmentierter Ring. Recht instruktiv ist das Bild der von der Fläche gesehenen Zelle in Fig. 3, welches dadurch zustande kam, dass die Kapillarwand tangential getroffen wurde; hier sieht man sehr gut, dass in der Tat der ganze Zelleib von Pigmentkörnchen erfüllt ist. Auf Grund dieser ständig wiederkehrenden Bilder, der Lage und Gestalt der pigmentführenden Zellen sind sie zweifelsohne als Endothelzellen anzusehen.

Mit dieser Feststellung berühre ich eine noch immer nicht ganz entschiedene Streitfrage, das Problem der Blutgefässe im

Knochenmark. Zwei Ansichten stehen sich hier gegenüber. Nach der einen, die schon Hoyer auf Grund von Injektionsexperimenten vertrat, fliesst das Blut im Knochenmark, analog etwa den Verhältnissen in der Milz, in lakunären Bahnen, ohne dass es überhaupt zur Bildung von Kapillaren kommt. Van der Stricht behauptet, dass die Endothelien der arteriellen Kapillaren schliesslich aufhörten regelmässig und in ihren Konturen durch Silbernitrat darstellbar zu sein; die venösen nehmen dann aus den lakunären, offenen Blutbahnen die Produkte des Knochenmarks und die zugeführten Blutbestandteile auf. Zahlreicher sind die Vertreter der anderen Ansicht, derzufolge auch im Knochenmark das Blut bestimmte, mit Wandungen versehene Bahnen benutzt, und bereits Neumann (69) gibt eine nähere Beschreibung der Kapillaren. Er schildert sie als zahlreich und weit, mit einer Wand, die aus einer hyalinen Membran mit eingelagerten Kernen und mit divertikelartigen spitzen Sprossen besteht, und unterscheidet arterielle und venöse Kapillaren, die ineinander übergehen. Hoffmann und Langerhans pflichten ihm bei, wollen aber weder eigentliche Venen noch Kapillaren, sondern nur weite Gefässe mit kernhaltiger Membran im Knochenmark anerkennen. In neuerer Zeit hat Venzlaff das Gefäßsystem im Knochenmark der Vögel einer genauen Untersuchung unterzogen. Die wenigen Hauptäste, die von der Art. nutritia abgehen, lösen sich in Kapillaren auf, deren Wand aus der Intima und der Fortsetzung des Häutchens besteht, welches in den Arterien Intima und Media trennt. Die Wand der venösen Kapillaren, in welche die vielfach anastomosierenden arteriellen übergehen, wird von dem genannten Häutchen gebildet, an dessen Innenseite Endothelzellen, an dessen Aussenseite wie bei den arteriellen Kapillaren Bindegewebszellen liegen. Eine einzige grosse Vene mit drei Wandschichten führt das Blut zum Foramen nutritium wieder hinaus. Auch Maximow gehört zu den Verfechtern der zweitgenannten Ansicht und stützt sie durch die Ergebnisse seiner Forschungen über die embryonale Histogenese des Säugermarks. Die breiten Kapillaren des primären Knochenmarks werden später immer weiter, ihr Endothel aber wird dünn und schmächtig, und einzelne Endothelzellen lösen sich ab und ragen ins Kapillarlumen hinein. — Nach alledem besteht wohl über die Berechtigung, die vorher von mir beschriebenen Zellen als Kapillarendothelzellen anzusprechen, kein Zweifel.

Es steht aber noch die Frage nach der Natur des Pigments, das sich darin findet, offen. Eine Zuführung körperfremder Stoffe ist, da die Tiere durchaus gesund waren und keine Injektionen erhalten hatten, auszuschliessen; mehr Wahrscheinlichkeit hat die direkte Herkunft des Pigments aus dem Blute für sich. Eine wichtige Stütze dieser Vermutung wäre der positive Ausfall der Eisenreaktion, die jedoch hier versagt. Nach der Quinckeschen Methode erhielt ich ein Bild, bei dem man zweifelhaft sein kann, ob Hämosiderin vorliegt oder nicht; immerhin scheint es so, als ob einzelne Körner dunkelgrün bis schwarz gefärbt sind. Beim Hunde, bei dem es sich aber nicht um typische Endothelzellen handelt, ist dies am häufigsten der Fall, wenn auch keine ganz ausgesprochene Reaktion eintritt. Völlig negativ aber war bei Hund, Ratte und Kaninchen der Ausfall der Probe mit Ferrocyankalium und Salzsäure.

Dieses Ergebnis jedoch beweist nichts gegen die Annahme der Entstehung des Pigments aus dem Blut, weil ja das Hämosiderin nicht die einzige Umbildungsform des Hämoglobins ist. Ich möchte zur Unterstützung dieser Ansicht einen Satz aus der anfangs erwähnten Arbeit von Biondi heranziehen. Nachdem er ausgeführt hat, wie bei der physiologischen Hämatolyse im Knochenmark das Hämoglobin einen Abbau erfährt und schon bevor die Eisenreaktion eintritt zur Bildung neuer Erythrocyten verwendet werden kann, sagt er noch einmal ausdrücklich: „Ich will ... nur bemerklich machen, dass es nicht durchaus notwendig ist, als Folge der Hämatolyse im Knochenmark das Vorhandensein eines Pigments (Hämosiderin) anzunehmen, von dem es sehr unsicher ist, ob es das einzige und letzte Produkt des Hämaglobins darstellt.“ Auch M. B. Schmidt findet bei seinen experimentellen Untersuchungen als Tatsache: „Es gibt also beim Frosch ein körniges Pigment, welches kein mikrochemisch nachweisbares Eisen enthält, obwohl es genetisch und morphologisch vom Hämosiderin nicht unterschieden ist.“ Die anderen Entwicklungsstufen des Hämoglobins resp. Oxyhämoglobins also — ich nenne das Hämochromogen, Hämatin, Hämatoidin, Hämofuscin und Hämatoporphyrin — sind im Gegensatz zum Hämosiderin charakterisiert durch die gemeinsame Eigenschaft, sich ablehnend gegen die Eisenreaktion zu verhalten. Ausführlicher auf ihre chemische Konstitution und ihren genetischen Zusammen-

hang untereinander einzugehen, würde zu weit führen; ich will nur kurz die experimentell und morphologisch begründeten Theorien über die Entstehung der Modifikationen des Blutfarbstoffs skizzieren. Seit Virchow eine Unterscheidung getroffen hatte zwischen körnigem und kristallinischem Blutpigment, suchte man zu ermitteln, in welchem Zusammenhange beide zueinander stünden. Neumann (88) schlug für das körnige Pigment, weil es die Eisenreaktion gab, den Namen Hämosiderin vor und machte seine Entstehung abhängig von der Einwirkung lebenden Gewebes resp. seiner Zellen auf den Blutfarbstoff, während die Bildung des kristallinischen Hämatoidins einen chemischen Zersetzungsprozess darstellen sollte. Er verwarf damit die Meinung Perls', der wie später Mühlmann, das Hämosiderin als eine Vorstufe des Hämatoidins auffasste. M. B. Schmidt unterstützte Neumanns Ansicht durch Experimente und wies ebenfalls der Lebenstätigkeit des Gewebes einen bestimmenden Einfluss auf die Umwandlung des Blutfarbstoffes zu Hämosiderin zu, ohne, wie er hervorhebt, aus dem Fehlen der Eisenreaktion auf Lebensunfähigkeit des Gewebes zu schliessen. Vielmehr repräsentiert das Stadium der Eisenreaktion „nur eine Stufe in der fortwährend weiterschreitenden Entwicklung des scheinbar unveränderlichen körnigen Pigments und verschwindet mit zunehmendem Alter". Ebenso aber liegt zwischen der morphologischen und chemischen Ausbildung des Hämosiderins ein kurzer Zwischenraum, in dem das Pigment die Eisenreaktion verweigert. Beide Autoren treten mit ihrer Ansicht auch der Theorie von Langhans, Cohnheim und Quincke (84) entgegen, derzufolge Hämosiderin nur dann entstehen kann, wenn rote Blutkörperchen von Wander- oder Bindegewebszellen aufgenommen werden: Hämatoidin ist dagegen das Umbildungsprodukt von Hämoglobin, das aus den roten Blutkörperchen in Extravasate ausgetreten ist. Während sie also zur Einleitung der Pigmentmetamorphose das eine Mal die Aufnahme der Erythrocyten durch kontraktile Zellen, das andere Mal die Trennung von Hämoglobin und Membran für erforderlich halten, erkennt Schmidt nur in dem letzteren Moment die wesentliche Veranlassung zur Umwandlung des Blutfarbstoffes in irgendwelche Form.

Morphologisch in seinem Auftreten untersucht ist noch das Hämofuscin, das z. B. Schilling entweder für ein Residualprodukt

des Hämosiderins oder für ein in glatten Muskelzellen spezifisch gebildetes, ihnen gelöst zugeführtes Pigment hält. v. Recklinghausen bezeichnet mit diesem Namen das eisenfreie Blutpigment, das der Hämochromatose eigentümlich ist und sich in den Wandungen des Magens und Darms, in glatten Muskelfasern, in Drüsen und in den Bindegewebsscheiden der Blutgefässe, sogar bis zu den kapillaren Venen hin findet.

Für das von mir oben beschriebene Pigment kommt Hämosiderin, weil die Eisenreaktion fehlt, kaum in Betracht; auch Hämatoidin scheidet aus, dessen Vorkommen im Knochenmark übrigens von Quincke (84) und Naunyn und Minkowski ausdrücklich bestritten wird, wobei sie Hämatoidin und Bilirubin identifizieren. Ob das in den Endothelzellen abgelagerte Pigment nun lediglich eine nicht die Eisenreaktion gebende Vorstufe des Hämosiderins oder eine der vielen anderen Formen des abgebauten und modifizierten Blutfarbstoffs ist, vermag ich nicht zu entscheiden

Auf Vermutungen muss ich mich auch beschränken bei dem Versuch, die Ablagerungsweise des Pigments in den Endothelzellen und die Art, wie es hingelangt, zu erklären, wenn auch die Lösung dieser Aufgabe durch die Verwertung der Kenntnisse, die wir über den Untergang roter Blutkörperchen und ihre Weiterverwendung im Organismus besitzen, erleichtert wird. Tagtäglich finden, wie Weidenreich ausführt, zahlreiche Erythrocyten ihren Untergang, um ihr dabei freiwerdendes Hämoglobin teils zur Bildung von Gallenfarbstoff, teils zum Aufbau neuer Erythrocyten herzugeben. Ihre Zerstörung kann in verschiedener Weise vor sich gehen; entweder werden sie ausgelaugt, oder es kommt zu einem Zerfall der roten Blutkörperchen zu kleinen, granulaähnlichen Trümmern, die von Leukocyten oder bindegewebigen, auch endothelialen Elementen der Blutorgane (Milz, Blutlymphdrüsen) aufgenommen werden. Häufig ist auch zu beobachten, dass rote Blutkörperchen in toto durch Phagocytose in die Endothelien der eben genannten Organe gelangen und dort zerstört werden. Alle diese im normalen Blut beobachteten Vorgänge sind nicht an bestimmte Organe allein gebunden, soweit nicht deren Endothelzellen phagocytieren, sondern sie müssen sich auch innerhalb der Gefässe abspielen. Dafür spricht schon allein die Tatsache, dass die in der Leber durch

direkte Phagocytose aufgenommenen Erythrocyten nicht genügen, um den Bedarf an Gallenfarbstoff zu decken. Es muss also im Blut gelöstes Hämoglobin kreisen, das durch Zerstörung roter Blutkörperchen frei geworden ist. Dazu gesellen sich gelöste Bestandteile von Blutelementen, die in Leber und Milz verarbeitet wurden. Das ist auch die Ansicht Biondis, nach dem das Hämosiderin im Knochenmark nicht das Produkt einer örtlichen Hämaglobinumbildung wäre, sondern gelöst durch den Kreislauf zugeführt sei. In diesem Sinne spricht auch Hunters Theorie, nach der das Eisenpigment in der Leber erst von der Milz aus hintransportiert wird, da die Leber kein Hämosiderin zu bilden vermag. Es ist hier weiter anzuführen, dass Heinz betreffs der Leberzellen und Kupfferschen Sternzellen zu dem Ergebnis kommt, es müsse sich bei der Pigmentbildung infolge von Hämatolyse um den körnigen Niederschlag gelöster Substanzen aus dem Blut handeln. Und schliesslich belehren uns die Resultate der Arbeiten von Ribbert und Goldmann, dass gewisse Zellen, wie besonders die Kapillarendothelien des Knochenmarks und der Vena portae hepatis, die Fähigkeit haben, gelöst im Blute kreisende Farbstoffe in Körnchenform in sich niederzuschlagen.

Mit Berücksichtigung aller dieser Feststellungen lässt sich die Entstehung des Pigments in den Endothelzellen der Knochenmarkskapillaren unter physiologischen Verhältnissen ungefähr folgendermassen denken: Da es nicht gelungen ist, typische Phagocytose zu finden, muss man annehmen, dass die genannten Endothelien das im Blutplasma gelöste Hämoglobin aufnehmen und in Pigment verwandeln. Dieses Hämoglobin aber stammt von Erythrocyten, die in der Zirkulation selbst und in den Blutorganen (Milz etc.) zugrunde gegangen sind. Unter solchen Umständen entstandenes Pigment braucht, wie ich noch einmal betonen will, nicht die Eisenreaktion zu geben, selbst wenn es Eisen enthält.

Ich glaube, die beschriebenen Verhältnisse werden durch einen Vergleich mit ähnlichen, in anderen Kapillargebieten herrschenden besser übersehbar werden. Im allgemeinen besitzt der histologische, recht einfache Aufbau der Kapillaren keine grosse Mannigfaltigkeit. Das Endothelrohr ist von einer bindegewebigen, manchmal auch elastischen Umhüllung, einer Adventitia capillaris umgeben, deren Zusammensetzung je nach der Lage der Kapillaren

wohl verschieden, aber von geringer Bedeutung für ihre spezifische Funktion ist. Die wesentlichen Unterschiede liegen in der Art der Endothelzellen, obgleich gewisse Eigenarten derselben sich an mehreren Stellen wiederholen. So weisen die Endothelien der Knochenmarkskapillaren eine ziemlich weitgehende, interessante physiologische Übereinstimmung auf mit den v. Kupfferschen Sternzellen, den Endothelien der Leberkapillaren, über deren Bau und Funktion eine Menge von Spezialarbeiten Aufklärung gebracht haben. Nachdem v. Kupffer seine ursprüngliche Ansicht, dass es sich hier um perivasculäre Zellen handle, korrigiert und bewiesen hat, dass diese Sternzellen als endotheliale Elemente zu betrachten sind, ist seine Auffassung allgemein angenommen worden. Schon die Methode ihrer Darstellung verrät eine wichtige Eigenschaft der Sternzellen. Injiziertes colloidales Silber (Ernstbohn), andere colloidale Metallösungen (Brötz), Karminlösungen (Ribbert) und viele andere Farbstoffe werden von ihnen aufgenommen und in Körnchenform niedergeschlagen, auf diese Weise die Zellen gut hervorhebend. Ebenso verhalten sich ja — und hierin liegt eine sehr wichtige Übereinstimmung — die Knochenmarksendothelien. Wenn Asch nach Einspritzung fein zerriebenen Karmins, v. Kupffer nach Injektionen chinesischer Tusche die Sternzellen mit solchen Körnchen gefüllt sehen, so entspricht das den Resultaten, die Cousin bei den Knochenmarksendothelien mit Karminpulver erzielte. Diese phagocytäre Funktion der Sternzellen äussert sich noch weitergehend; Neoplasmenzellen (Gilbert et Jomier), rote Blutkörperchen oder Reste von ihnen bei künstlich erzeugter Hämatolyse (Heinz, Löwit etc.), injizierte Coccen und Bazillen, letztere allerdings hauptsächlich in degeneriertem Zustand, werden mit ausserordentlicher Schnelligkeit von den Sternzellen aufgenommen. Wenn ähnliche Befunde bei den Knochenmarksendothelzellen fehlen, so liegt das vielleicht nicht nur an einer tatsächlichen Unfähigkeit derselben, solche Gebilde aufzunehmen - Cousins Bakterieninjektionen würden dafür sprechen — sondern eher noch daran, dass nicht darauf geachtet oder die Natur der Knochenmarkszellen, in denen sich Ablagerungen fanden, verkannt wurde. Gleiche Zweifel könnte man auch hegen, wenn zwar Pigmentablagerungen in den Knochenmarksendothelien in pathologischen Fällen in der Literatur nicht erwähnt werden,

dagegen von den v. Kupfferschen Sternzellen bekannt ist, dass sie bei einer grossen Reihe von Krankheiten Hämosiderin, Fettkügelchen etc. enthalten. Endlich macht v. Kupffer darauf aufmerksam, dass er bei ganz normalen Pferden in den Sternzellen der Leber Hämosiderin gefunden habe, das vielleicht in gelöstem Zustande dort hingelangt sei; auch Schilling erwähnt kurz „ein sehr feines, dunkles Pigment, das alle Endothelien gleichmässig durchzieht" und das er häufig in normalen Tierlebern fand. Man kann in diesem Befund ein Seitenstück zu dem vorhin beschriebenen Pigmentnachweis in Knochenmarksendothelzellen sehen, und vielleicht, wie gesagt, liessen sich noch mehr Parallelen ziehen, wenn die Lokalisation des in der Literatur erwähnten Pigments im Knochenmark präziser angegeben wäre. Jedenfalls aber sind in dem Verhalten gegen gelöste Farbstoffe, in der Aufnahmefähigkeit kleiner Partikelchen usw. genug Momente vorhanden, die die ziemliche Übereinstimmung des Endothelcharakters dieser beiden Kapillarbezirke erweisen.

Die Bedeutung der Sternzellen für die Funktion der Leber ist heute im grossen und ganzen soweit sichergestellt, dass in ihnen „ein die Phagocytose sehr energisch bewerkstelligender Apparat" zu sehen ist, in dem auch synthetische, von Plasmosomen (Arnold) besorgte Vorgänge stattfinden. Über die Bedeutung der Kapillarendothelien im Knochenmark herrscht keineswegs dieselbe Klarheit und Einigkeit. Cousin äussert sich am ausführlichsten darüber, indem er ihnen zwar keine baktericide oder bakteriophage, wohl aber ausgesprochene phagocytäre Eigenschaft kleinen soliden Körperchen gegenüber zuspricht.

Weiterhin aber schliesst er aus dem bereits geschilderten Erfolg seiner Injektionen von Lackmusblau, dass sie „des granulations acides" besitzen, die eine eigene Drüsenaktivität entfalten. So kommt er zu dem Ergebnis, dass in dem Gefässendothel eine Drüse zu sehen sei, deren Elemente nicht zusammengeballt und in grösseren Massen vereinigt, sondern ausgebreitet und getrennt sind. Nun kann man aber allein aus der Tatsache, dass injiziertes Lackmusblau in Form von rosa Granulationen auftritt, die sich unter Einwirkung von Ammoniakdämpfen blau färben, nicht eigentlich auf eine Drüsenfunktion schliessen, da die Beeinflussung des Farbstoffs noch nicht die Tätigkeit einer Drüse bedeutet. So ist also wohl nach einer anderen Deutung zu suchen. Goldmann

macht auf die Kapillarendothelien des Knochenmarks wegen ihrer Eigenart, sich durch vitale Farbstoffe zu färben, aufmerksam: „Es ist sicher nicht bedeutungslos, dass .... die Endothelien der venösen Knochenmarkskapillaren ein vital färbbares Granuloplasma besitzen. Ob auch ihnen ein besonderes Reduktionsvermögen zukommt?“ Die Erkennung der Tatsache, dass bei gesunden Tieren die genannten Zellen Pigment enthalten, bringt uns der Lösung der Frage einen Schritt näher.

Bisher ist also über die Funktion der Knochenmarksendothelien folgendes festgestellt:

1. Sie nehmen vermittelst Phagocytose kleine, solide Körnchen auf, dagegen keine Bakterien.
2. Sie nehmen im Gegensatz zu den meisten Gefässendothelien, ähnlich wie die v. Kupfferschen Sternzellen, in die Blutbahn gespritztes, gelöstes Karmin auf und schlagen es in Körnchenform nieder. Desgleichen färben sie sich körnig mit Pyrrholblau und anderen vitalen Farbstoffen.
3. Sie enthalten bei manchen Tieren (Kaninchen) unter normalen Verhältnissen ein gelbbraunes Pigment in solchen Massen, dass sie dadurch die Kapillarwand deutlich markieren. Dieses Pigment ist veränderter Blutfarbstoff, der durch die Zerstörung roter Blutkörperchen frei und so den Endothelien in gelöstem Zustande zugeführt wird; es gibt jedoch keine Eisenreaktion.

Aus all dem geht hervor, dass die Zellen neben einer geringen phagocytären Eigenschaft eine ausgesprochene synthetische besitzen, die ihren Ausdruck darin findet, dass die durch den Blutstrom gelöst zugeführten Stoffe in Körnchenform in ihnen niedergeschlagen werden.

Anderer Natur sind, wie ich als Gegensatz hier hervorheben will, die pigmentführenden Zellen beim Hunde. Bei diesen tritt Phagocytose auf, die der in Lymphdrüsen und Milz beobachteten gleichzusetzen ist; hier entsteht also das Pigment durch Erythrocytenzerfall innerhalb der Zelle und ausserdem handelt es sich hier um typische Retikulumzellen, die mit den Gefässen in keinem unmittelbaren Zusammenhang stehen.

Die oben erwähnte synthetische Eigenschaft der Endothelien des Kaninchenmarks wird dadurch von besonderer Bedeutung, dass

sie auch den Blutfarbstoff beeinflusst. Der Umstand, dass er unter physiologischen Verhältnissen in den Kapillarendothelien einen Umbau erfährt, weist auf ihren engen Zusammenhang mit der Funktion des Knochenmarks hin.

Sie treten somit aus dem beschränkten Rahmen einfacher Wandzellen heraus und vermitteln den Übertritt des in den Kapillaren kreisenden Blutfarbstoffs zu den spezifischen Bestandteilen des Knochenmarks Das Hämoglobin diffundiert durch die Zellwände der Endothelien, wird in ihnen niedergeschlagen, zu Pigment umgeformt und dann offenbar an die blutbildenden Elemente des Knochenmarkgewebes weitergegeben, welche es wohl zweifellos zur Neubildung von Erythrocyten wieder verwenden.

Zum Schluss möchte ich Herrn Geheimrat Schwalbe für die Benutzung der Hilfsmittel des Anatomischen Instituts und Herrn Professor Weidenreich für die Anregung zu dieser Arbeit und seine Unterstützung meinen tiefsten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

Arnold, J.: Über feinere Strukturen der Leber, ein weiterer Beitrag zur Granulalehre. Virchows Archiv, Bd. 166, 1901.

Asch, Ernst: Über die Ablagerung von Fett und Pigment in den Sternzellen der Leber. Inaug.-Dissert., Bonn 1884.

Biondi, Cesare: Experimentelle Untersuchung über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge von Hämatolyse. Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Path., 1895.

Bizzozero, G.: Sulla funzione del midollo delle ossa. Centralblatt f. d. medic. Wissenschaften 1869.

Brötz, W.: Die v. Kupfferschen Sternzellen und ihr Verhalten gegenüber colloidalen Metallen Frankf. Zeitschr. f Path. 1909, Bd. III.

Cohn, Ernst: Die v. Kupfferschen Sternzellen und ihre Darstellung. Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Path., Bd. 36, 1904.

Cousin: Notes biologiques sur l'endothelium vasculair. Societé biol. 1898, S. 454.

Gilbert, A., et Jomier: La cellule étoilée du foie à l'état physiol. et à l'état patholog. Arch. méd. expér. et d'Anat. pathol., T. 20, No. 2, S. 145.

Glaevecke, L.: Über die Ausscheidung und Verteilung des Eisens im tierischen Organismus nach Einspritzung von Eisensalzen. Inaug.-Dissert., Kiel 1883.

Goldmann, Edwin E.: Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der „vitalen Färbung". I. Beitr. z. klin. Chirurgie, Bd. 64, 1909.

Heinz, Th.: Über Phagocytose der Lebergefässendothelien. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 58, 1901.

Hoffmann, F. A. und Langerhans, P.: Über den Verbleib des in die Zirkulation eingeführten Zinnobers. Virchows Arch., Bd. 48, 1869.

Hoyer: Zur Histologie des Knochenmarkes. Zentralbl. f. d. mediz. Wissenschaften 1869.

Kölliker: Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd. III, 1902.

v. Kupffer, C.: Über die sogenannten Sternzellen der Säugetierleber. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 54.

Langhans: Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben. Virchows Arch., Bd. 49, 1870.

Lipski, A.: Über die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem tierischen Organismus. Arb. d. pharmak. Instit. zu Dorpat, herausg. v. Kobert, Bd. IX.

Löwit: Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Path., 1889, Bd. 4.

Maximow, A.: Die embryonale Histogenese des Knochenmarks der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 76, 1910/11.

Mayer, S.: Bemerkungen über die sogenannten Sternzellen der Leber und und die Struktur der kapillaren Blutgefässe. Anat. Anz., Bd. 16, 1899.

Mühlmann, M.: Zur Pigmentmetamorphose der roten Blutkörperchen. Virchows Arch., Bd. 126, 1891.

Nasse: Über das Vorkommen eisenhaltiger Körner im Knochenmark. Marburger Sitzungsberichte 1876.

Nathan, Marcel: La cellule de Kupffer. Journal de l'anat. et de la physiol., 1908, Année 44.

Naunyn, B., und Minkowski, O.: Beiträge zur Pathologie der Leber und des Ikterus. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 21, 1886.

Neumann, E.: Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Arch. d. Heilkunde 1869.

Derselbe: Beiträge zur Kenntnis der pathol. Pigmente. Virchows Arch., Bd. 111, 1888.

Perls: Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. Virchows Arch., Bd. 39, 1867.

Peters, G.: Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 32, 1883.

Ponfick: Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virchows Arch., Bd. 48, 1869.

Prenant, Bouin et Maillard: Traité d'Histologie T II, Paris 1911.

Quincke: Zur Pathologie des Blutes. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 25 und 27, 1880.

Derselbe: Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 33, 1883.

Derselbe: Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Virchows Arch., Bd. 95, 1884.

v. Recklinghausen: Über Hämochromatose. Tagebl. d. 62. Versamml. deutscher Naturforscher u. Ärzte in Heidelberg 1889.

Ribbert, H.: Die Abscheidung intravenös injizierten Karmins in den Geweben. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. IV, 1904.

Schilling, V.: Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupfferschen Sternzellen, besonders der menschlichen Leber. Virchows Arch. 1909, Folge XIX, Bd. 6 und Zentralbl. f. allgem. Pathol., Bd. 19.

Schmidt, M. B.: Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung z. Hämosiderin. Virchows Arch., Bd. 115, 1889.

Siebel, W.: Über das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. Virchows Arch., Bd. 104, 1886.

Venzlaff, W.: Über Genesis und Morphologie der roten Blutkörperchen der Vögel. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 77, 1911.

Weidenreich, Fr.: Das Schicksal der roten Blutkörperchen im normalen Organismus. Anat. Anz., Bd. 24, 1904.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V.

Die Zeichnungen sind mit Zeiss' Apochromat 2 mm in Objekttischhöhe aufgenommen. Fig. I mit Comp.-Ocul. 8, Fig. II und III mit Ocul. 6, Fig. IV mit Ocul. 4.

Fig. I. Knochenmark vom Hunde. Retikulumzelle mit Pigment, dem Rest eines Erythrocyten und dem zerfallenden Kern eines Leukocyten.

Fig. II. Knochenmark vom Kaninchen. Querschnitt einer Kapillare mit pigmentgefüllten Endothelzellen.

Fig. III. Knochenmark vom Kaninchen. Längs- und tangential geschnittene Kapillare; darin eine von der Fläche gesehene Endothelzelle mit Pigmentkörnchen.

Fig. IV. Knochenmark vom Kaninchen. Querschnitt einer Kapillare, deren Wand von Pigmentkörnchen erfüllt ist.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit, Hans Brass, wurde am 23. Juli 1890 zu Berlin geboren, besuchte von Ostern 1896 bis Oktober 1902 das Johannes-Gymnasium zu Breslau, von Oktober 1902 bis Ostern 1908 das Askanische Gymnasium zu Berlin und widmete sich nach dort bestandenem Abiturientenexamen dem Studium der Medizin. Während des ersten Semesters studierte er in Berlin, im zweiten in Breslau, im dritten, vierten und fünften wieder in Berlin; dort bestand er am Ende des Sommersemesters 1910 das medizinische Vorexamen, studierte im sechsten Semester, während er gleichzeitig der ersten Hälfte seiner Militärpflicht genügte, in Breslau, im siebenten in Berlin und im achten, neunten und zehnten Semester in Strassburg i. E.

Er hörte die Vorlesungen folgender Herren:

In Berlin: Blumenthal, Blumreich, Fr. Fischer, Fränkel, Gabriel, Hertwig, Heymons, Holtermann, Klapp, Krause, Lewin, Michaelis, Östreich, Pagel, Plate, Rosenbach, Rubens, Rubner, Salkowski, Silex, Steudel, Strassmann, Virchow, Waldeyer, Wittmack. In Breslau: Hasse, Klaatsch, Ladenburg, Lummer, Ponfick. In Strassburg i. E.: Bayer, Cahn, Chiari, Czerny, Fehling, Hertel, Madelung, Manasse, Meyer, Schmiedeberg, Schwalbe, v. Tabora, Uhlenhuth, Weidenreich, Wenckebach, Wollenberg, Wolff.

E. Kretz del. Werner u. Winter, Frankfurt a/M.